

420634



420634

P.- 55.993

88

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

en ESPAÑA

por VEINTE años

a nombre de SOCIETE D'ETUDES SCIENTIFIQUES ET INDUS-
TRIELLES DE L'ILE-DE-FRANCE, sociedad anónima francesa,
establecida en 46, boulevard de Latour-Maubourg, 75-Pa-
rís 7^e, Francia,

por: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE BENZAMIDAS".

(Clase Internacional C07c)

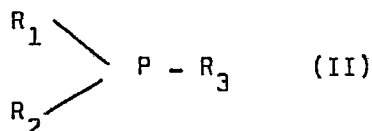
F.E. 20-10-75
INCL. CO7C//A61K

420634



El presente invento se refiere a un nuevo procedimiento de preparación de benzamidas sustituidas en las posiciones 2 y 5 (VI), sus sales de adición de ácidos minerales u orgánicos farmacéuticamente aceptables, y sales de amonio cuaternarias obtenidas haciendo reaccionar estas benzamidas (VI) con un agente alcoholante alifático o aromático.

Las benzamidas (VI) del presente invento se obtienen tratando un compuesto aminado de fórmula general AH₂ (I) en la cual A es un radical que contiene al menos dos funciones aminas, una de las cuales es capaz de unirse a la función acilo, siendo la otra al menos terciaria, con un fosfito halogenado de fórmula general (II):



en la cual R₁ es un grupo alcoxi, feniloxi,

R₂ es un halógeno,

R₃ puede ser

- bien un halógeno,

- o bien un grupo hidroxilo o alcoxi o feniloxi,

en este caso R₁ y R₃ pueden estar unidos para formar un grupo alcoholendioxo u o-fenilendioxo,

el compuesto fosforado de fórmulas generales (III) y (IV)

así obtenido, tratado con un ácido benzoico de fórmula ge-

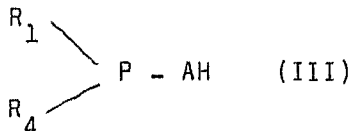
420634

73



neral (V) conduce a la benzamida deseada (VI).

En la fórmula general (III):



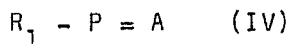
5

A y R_1 tienen los significados antes citados

R_4 es bien un grupo hidroxilo o alcoxi o feniloxi, o bien puede estar unido a R_1 para formar un grupo alcoholendicxi y o -fenilendicxi, o bien puede ser el radical aminado AH.

10

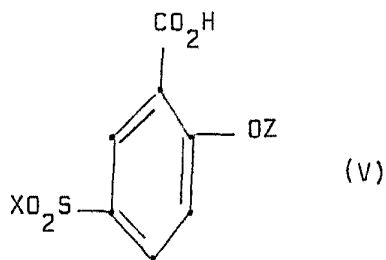
El compuesto fosforado intermedio, del presente invento, corresponde a la fórmula general (IV) en el caso en que R_3 sea un halógeno.



15

Los ácidos benzoicos (V), que sirven de materias primas, han sido descritos por la Sociedad Solicitante en la patente de EE.UU. 3.342.826 concedida el 19 de Septiembre de 1.967 de la que cesionaria

20



En la fórmula general (V):

Z es un radical alcoholilo o alquenoilo de 1 a 5 átomos de carbono,

25

420634



X es un radical alcoholo, amino, aminoalcoholo, teniendo R_1 el significado antes citado.

Las benzamidas del presente invento poseen interesantes propiedades farmacológicas descritas por la Sociedad Solicitante en las patentes francesas núm. 72 CAM, 5
núm. 4.879 M y núm. 5.916 M presentadas respectivamente el 15 de octubre de 1.963, 1 abril 1.965 y el 21 enero 1.966.

Los compuestos fosforados de fórmulas (III) y (IV), utilizados en el presente invento como intermedios, pueden 10
aislarse en forma de sal de adición de ácido o en forma de base libre, o bien utilizarse a partir de su formación "in situ".

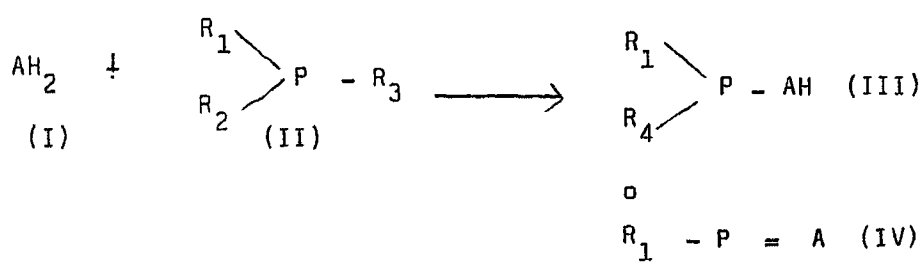
Pueden obtenerse bien añadiendo una solución de amina AH_2 en un disolvente a una solución de fosfito de fórmula 15
(II), o bien añadiendo la solución de fosfito a la solución de amina utilizada.

Los disolventes utilizados pueden ser aminas tales como piridina, trietilamina o disolventes inertes tales como tolueno, benceno o metiletiletona.

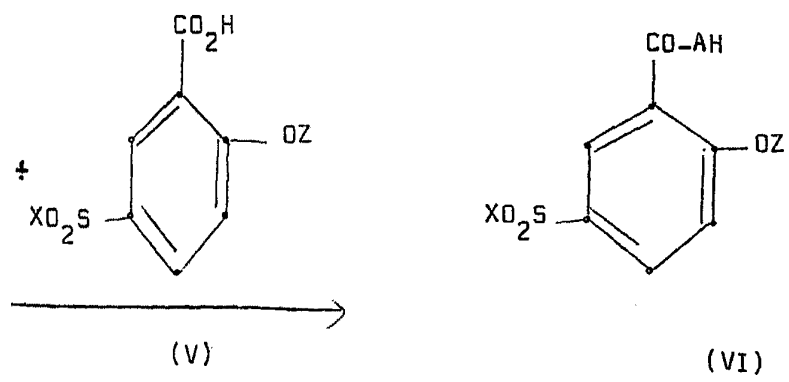
El procedimiento, según el invento, se resume en 20
el esquema siguiente:

25

7.12.73



5



10

teniendo A, R₁, R₂, R₃, R₄, Z y X los significados antes citados.

15

Para hacer comprender mejor las características técnicas y las ventajas del presente invento, se describen a continuación ejemplos de realización entendiéndose que estos no son limitativos en cuanto a su modo de empleo y a las aplicaciones que de ellos puedan hacerse.

20

EJEMPLO 1: N-(1-etil-2-pirrolidilmetil)-2-metoxi-5-sulfamoil-benzamida.

En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se introducen 12,8 g de N-etil- α -aminometilpirrolidina, 200 ml de piridina y una solución de 7,4 g de dicloroetil-fosfito en 60 ml de piridina.

25

420634



Se agita cuarenta y cinco minutos a temperatura ambiente y se añaden 11,6 g de ácido 2-metoxi-5-sulfamoil-benzoico. Se calienta la mezcla cuatro horas y media a reflujo.

5 Después de enfriamiento, se evapora el disolvente bajo vacío y después se añaden 100 ml de agua. La solución se acidifica con ácido clorhídrico hasta pH = 1. Se calienta a reflujo, se filtra en caliente y el líquido filtrado a ebullición se trata con amoníaco al 33%.

10 Después de enfriamiento, se filtra el precipitado, se lava con agua y se seca en estufa a 50° C. Se obtienen 14,1 g de N-(1-etil-2-pirrolidilmetil)-2-metoxi-5-sulfamoil-benzamida (Rendimiento: 82,7%).

PF : 178-178,5°C

15 5 % calculado: 9,38 encontrado: 9,34

EJEMPLO 2: N-(1-etil-2-pirrolidilmetil)-2-metoxi-5-sulfamoil-
-benzamida.

20 En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se introducen 7,7 g de N-etil- α -aminometilpirrolidina, 200 ml de piridina y una solución de 10,4 g de dietil-clorofosfito en 60 ml de piridina.

25 Se deja la mezcla en agitación durante tres cuartos de hora a temperatura ambiente, y después se añaden 11,6 g de ácido 2-metoxi-5-sulfamoil-benzoico. Se calienta a reflu-

420634



jo cuatro horas y media. Después de enfriamiento, se evapora el disolvente bajo vacío.

5 Se añade 100 ml de agua y la solución se acidifica hasta pH = 1 con ácido clorhídrico. Se filtra con succión el precipitado que a continuación se disuelve en caliente en 100 ml de agua. La solución se trata a ebullición con amoníaco al 33%.

10 Después de enfriamiento, se filtra el precipitado, se lava con agua y se seca en estufa a 50°C. Se obtienen 10,2 g de N-(1-etil-2-pirrolidilmetil)-2-metoxi-5-sulfamoil-benzamida. (Rendimiento: 59,8%).

PF : 177-178°C

S % calculado : 9,38 encontrado: 9,60

15 EJEMPLO 3: N-(1-etil-2-pirrolidilmetil)-2-metoxi-5-sulfamoil-
-benzamida.

En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se introducen 7,7 g de N-etil- α -aminometilpirrolidina, 200 ml de piridina y una solución de 10,5 g de orto-fenilen-clorofosfito en 60 ml de piridina.

20 La mezcla se deja en agitación durante cuarenta y cinco minutos a temperatura ambiente. Se añaden 11,6 g de ácido 2-metoxi-5-sulfamoil-benzoico, y después se lleva la mezcla a reflujo durante cuatro horas y media.

25 Después de enfriamiento, se evapora el disolvente bajo vacío, y después se añaden 50 ml de agua. La solución

1420634



se acidifica con ácido clorhídrico hasta pH = 1. Después de enfriamiento, se filtra el precipitado, y luego se disuelve en agua a ebullición. La solución se filtra y trata con amoníaco al 33%.

5 Después de enfriamiento, el precipitado se filtra, se lava con agua, y se seca en estufa a 50°C. Se obtienen 9,5 g de N-(1-etil-2-pirrolidilmetil)2-metoxi-5-sulfamoil-- benzamida (Rendimiento: 55,7%).

PF: 178-178,5°C.

10 5 % calculado: 9,38 encontrado: 9,50

EJEMPLO 4: Clorhidrato de N-(1-etil-2-pirrolidilmetil)-2-metoxi-5-etilsulfonil-benzamida.

15 En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se introducen 12,8 g de N-etil- α -aminometilpirrolidina, 200 ml de piridina y una solución de 7,35 g de dicloroetil-fosfito en 60 ml de piridina.

20 A continuación se agita cuarenta y cinco minutos a temperatura ambiente y se añaden 12,2 g de ácido 2-metoxi-5-etilsulfonil-benzoico. Se calienta la mezcla a reflujo cuatro horas y media.

25 Después de enfriamiento, se evapora el disolvente bajo vacío, y después se añaden 100 ml de agua. La solución se alcaliniza con sosa y se extrae con cloroformo. Después de secar la solución orgánica sobre cloruro de calcio y filtrar, el disolvente se evapora bajo vacío. Después de la di-

75
1420634



solución del residuo en 50 ml de etanol absoluto, la benzamida se precipita por adición de etanol disuelto en clorhídrico al 20%.

5 El precipitado se filtra, se lava con etanol y se seca en estufa a 50°C. Después de recristalización en etanol, se obtienen 5,5 g de clorhidrato de N-(1-etil-2-pirrolidilmetil)-2-metoxi-5-etilsulfonil-benzamida.

PF : 189-190°C

10 S % calculado: 8,19 encontrado: 8,23
HCl % calculado: 9,34 encontrado: 9,28

EJEMPLO 5: Clorhidrato de N-(1-etil-2-pirrolidilmetil)-2-metoxi-5-etilsulfonil-benzamida.

15 En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se introducen 7,7 g de N-etil- α -aminometilpirrolidina, 200 ml de piridina y una solución de 10,4 g de clorodietil-fosfito en 60 ml de piridina.

20 Se agita la mezcla cuarenta y cinco minutos a temperatura ambiente y se añaden 12,2 g de ácido 2-metoxi-5-etil-sulfonil-benzoico. La mezcla se calienta a reflujo cuatro horas y media.

Después de enfriamiento, y evaporación bajo vacío de la solución, se añaden 100 ml de agua y después sosa hasta un pH alcalino.

25 Después de extracción de la solución con cloroformo, la fase orgánica se seca sobre cloruro de calcio y se

13 01 1973
13
420634



evapora bajo vacío. El residuo se disuelve en 50 ml de etanol absoluto.

La benzamida se precipita por adición de etanol disuelto en clorhídrico al 20%. El precipitado se filtra,
5 se lava con etanol y se seca en estufa a 50°C.

Después de recristalización en etanol, se obtienen 7,4 g de clorhidrato de N-(1-etil-2-pirrolidilmetil)-2-metoxi-5-etilsulfonil-benzamida.

PF: 188 - 189°C.

10 S % calculado: 8,19 encontrado: 8,26

HCl% calculado: 9,34 encontrado: 9,27

EJEMPLO 6: Clorhidrato de N-(1-etil-2-pirrolidilmetil)-2-metoxi-5-etilsulfonil-benzamida.

15 En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se introducen 7,7 g de N-etil- α -aminometilpirrolidina, 200 ml de piridina y una solución de 10,5 g de ortofenilen-clorofosfito en 60 ml de piridina.

20 Se agita la mezcla cuarenta y cinco minutos a temperatura ambiente y se añaden 12,2 g de ácido 2-metoxi-5-etilsulfonil-benzoico. La mezcla se calienta a reflujo durante cuatro horas y media.

Después de enfriamiento, y evaporación bajo vacío de la solución, se añaden 100 ml de agua, y después sosa hasta un pH alcalino.

25 Después de extracción de la solución con cloro-

420634



formo, la fase orgánica se seca sobre cloruro de calcio, se filtra y se evapora bajo vacío. El residuo se disuelve en 50 ml de etanol absoluto.

5 La benzamida se precipita por etanol disuelto en clorhídrico al 20%.

El precipitado se filtra, se lava con etanol y se seca en estufa a 50°C.

10 Después de recristalización en etanol, se obtienen 5,8 g de clorhidrato de N-(1-etil-2-pirrolidilmetil)-2-metoxi-5-etilsulfonil-benzamida.

PF : 189-190°C.

S % calculado: 8,19 encontrado: 7,97.

EJEMPLO 7: N-(dietilaminoetil)-2-metoxi-5-etilsulfonil-
-benzamida.

15 En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se introducen 11,6 g de N,N-dietiletilendiamina, 200 ml de piridina y una solución de 7,4 g de dicloro-etil-fosfito en 60 ml de piridina.

20 Se agita la mezcla cuarenta y cinco minutos a temperatura ambiente, y después se añaden 11,5 g de ácido 2-metoxi-5-etilsulfonil-benzoico. La mezcla se calienta a reflujo durante cuatro horas y media.

25 Después de enfriamiento, y evaporación del disolvente bajo vacío, se añaden 100 ml de agua. La mezcla se acidifica con ácido clorhídrico hasta pH = 1, y después se

1420634



filtra.

La benzamida se precipita del líquido filtrado por adición de sosa al 40%. Después de filtración, y secado del producto en estufa a 50°C, se obtienen 8,5 g de N-(dietilaminoetil)-2-metoxi-5-metilsulfonil-benzamida.

PF: 120-122°C.

5 % calculado: 9,76 encontrado: 9,83

EJEMPLO 8: N-(dietilaminoetil)-2-metoxi-5-metilsulfonil-benzamida.

En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se introducen 7 g de N,N-dietiletildiamina, 350 ml de piridina y una solución de 10,35 g de dietil-clorofosfito en 60 ml de piridina.

Se agita la mezcla cuarenta y cinco minutos a temperatura ambiente, y después se añaden 11,5 g de ácido 2-metoxi-5-metilsulfonil-benzoico. La mezcla se calienta a reflujo cuatro horas.

Después de enfriamiento, se evapora el disolvente bajo vacío, y después se añaden 200 ml de agua. La mezcla se acidifica hasta pH = 1 con ácido clorhídrico al 36% y después se filtra.

La benzamida se precipita del líquido filtrado por adición de sosa al 40%.

Después de filtración y secado del producto en estufa a 50°C, se obtienen 7,8 g de N-(dietilaminoetil)-2-

73
420634



-metoxi-5-metilsulfonil-benzamida.

PF: 121-122°C.

S % calculado: 9,76 encontrado: 9,89

5 EJEMPLO 9: N-(dietilaminoetil)-2-metoxi-5-metilsulfonil-
-benzamida.

En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se introducen 7 g de N'N-dietiletilendiamina, 200 ml de piridina y una solución de 10,5 g de orto-fenilen-clorofosfito en 60 ml de piridina.

10 La mezcla se agita cuarenta y cinco minutos a temperatura ambiente, y después se añaden 11,5 g de ácido 2-metoxi-5-metilsulfonil-benzoico. La mezcla se calienta a reflujo durante cuatro horas y media.

15 Después de enfriamiento, se evapora el disolvente bajo vacío, y después se añaden 200 ml de agua. La mezcla se acidifica con ácido clorhídrico al 36% hasta pH = 1 y después se filtra. La benzamida se precipita del líquido filtrado por adición de sosa al 40%. Se obtienen 8 g de N-(dietilaminoetil)-2-metoxi-5-metilsulfonil-benzamida.

20 PF : 120-122°C.

S % calculado: 9,76 encontrado : 9,95

25 Esta Solicitud, que corresponde a la presentada en Francia el 22 de Noviembre de 1.972, bajo el número 72/41583, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

7.12.73

420634

13

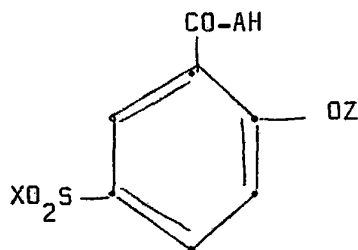


REIVINDICACIONES

5 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª). Procedimiento de preparación de benzamidas de fórmula general:

10



15

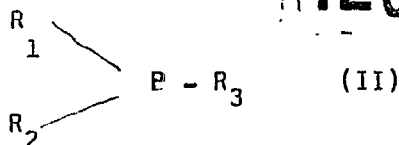
20

25

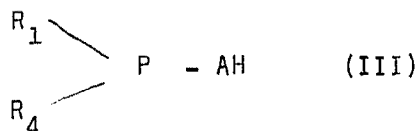
así como sus sales de adición de ácidos minerales u orgánicos farmacéuticamente aceptables; sus sales de amonio cuaternarias obtenidas haciendo reaccionar estas benzamidas con un agente alcoholante alifático o aromático, fórmula en la cual A es un radical que contiene al menos dos funciones aminas, una de las cuales es capaz de unirse a la función acilo, siendo otra al menos terciaria, Z es un radical alcohilo o alquenilo de 1 a 5 átomos de carbono, X es un radical alcohilo, amino, aminoalcohilo; caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto aminado de fórmula general AH_2 (I) (teniendo A el significado antes citado) con un fosfito halogenado de fórmula general (II):

mg

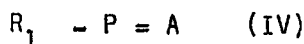
420634



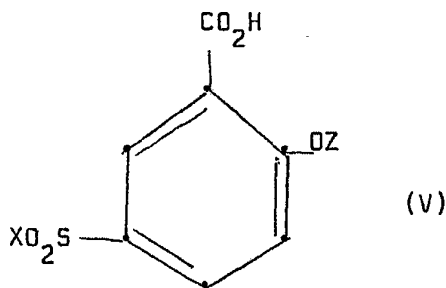
5 en la cual R_1 es un grupo alcoxi, feniloxi; R_2 es un halógeno; R_3 puede ser, bien un halógeno, o bien un grupo hidrox
 xi, alcoxi o feniloxi, en este caso R_1 y R_3 pueden estar
 unidos para formar un grupo alcoholendioxi u o-fenilendioxi;
 y porque el compuesto fosforado de fórmulas generales (III)
 y (IV) así obtenido, tratado con un ácido benzoico susti-
 10 tuido en las posiciones 2 y 5 (V) conduce a la benzamida de
 seada; en la fórmula general (III):



15 A y R_1 tienen los significados antes citados, R_4 es bien
 un grupo alcoxi o feniloxi, o bien puede estar unido a
 R_1 para formar un grupo alcoholendioxi u o-fenilendioxi, o
 bien puede ser el radical aminado AH; en la fórmula gene-
 ral (IV):



20 R_1 y A tienen los significados antes citados; en la fór-
 mula general (V):



25

ME

7.12.73

420634

73



Z y X tienen los significados antes citados.

2ª). Procedimiento según la reivindicación 1ª, en el cual el fosfito halogenado utilizado es el dicloro-etilfosfito.

5 3ª). Procedimiento según la reivindicación 1ª, en el cual el fosfito halogenado utilizado es el cloro-dietilfosfito.

10 4ª). Procedimiento según la reivindicación 1ª, en el cual el fosfito halogenado utilizado es el orto-fenilenclorofosfito.

5ª). Procedimiento según la reivindicación 2ª, para la preparación de N-(1-etil-pirrolidilmetil)-2-metoxi-5-sulfamoil-benzamida.

15 6ª). Procedimiento según la reivindicación 3ª, para la preparación de N-(1-etil-2-pirrolidilmetil)-2-metoxi-5-sulfamoil-benzamida.

7ª). Procedimiento según la reivindicación 4ª, para la preparación de N-(1-etil-2-pirrolidilmetil)-2-metoxi-5-sulfamoil-benzamida.

20 8ª). Procedimiento según la reivindicación 2ª, para la preparación de N-(1-etil-2-pirrolidilmetil)-2-metoxi-5-etilsulfonil-benzamida.

25 9ª). Procedimiento según la reivindicación 3ª, para la preparación de N-(1-etil-2-pirrolidilmetil)-2-metoxi-5-etilsulfonil-benzamida.

mf

420634

13



10ª). Procedimiento según la reivindicación 4ª,
para la preparación de N-(1-etil-2-pirrolidilmetil)-2-
metoxi-5-etilsulfonil-benzamida.

5 11ª). Procedimiento según la reivindicación 2ª,
para la preparación de N-(dietilaminoetil)-2-metoxi-5-
metilsulfonil-benzamida.

12ª). Procedimiento según la reivindicación 3ª,
para la preparación de N-(dietilaminoetil)-2-metoxi-5-me
tilsulfonil-benzamida.

10 13ª). Procedimiento según la reivindicación 4ª,
para la preparación de N-(dietilaminoetil)-2-metoxi-5-me
tilsulfonil-benzamida.

14ª). Procedimiento de preparación de benzamidas.

15 Tal y como se ha descrito en la Memoria que ante-
cede, y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de diecisiete hojas escri-
tas a máquina por una sola cara.

13 DIC. 1973

Madrid,

P.A. *[Handwritten signature]*
FERNANDO DE...
PER...

20

[Handwritten initials]